



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20070456 T3

HR P20070456 T3

## (12) PRIJEVOD EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:

A61K 9/20 (2006.01)  
A61K 31/515 (2006.01)  
A61K 31/485 (2006.01)  
A61K 31/5513 (2006.01)

(45) Datum objavljivanja patenta:

30.11.2007.

(21) Broj predmeta:

P20070456T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR:

27.09.2007.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2004008792  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 05.08.2004.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 04763833.3  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 05.08.2004.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2005016313  
Datum međunarodne objave: 24.02.2005.

(97) Broj objave europske prijave patenata: EP 1658054  
Datum objave europske prijave patenata: 24.05.2006.

(97) Broj objave europskog patenata: EP 1658054  
Datum objave europskog patenata: 27.06.2007.

(31) Broj prve prijave: 10336400

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.08.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

10361596

24.12.2003.

DE

102004020220

22.04.2004.

DE

102004032051

01.07.2004.

DE

(73) Nositelj patenta:

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, DE

(72) Izumitelji:

Johannes Bartholomäus, Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, DE

Heinrich Kugelmann, Blücherplatz 7, 52068 Aachen, DE

Elisabeth Arkenau-Maric, Stadtwaldgürtel 50, 50931 Köln, DE

(74) Zastupnik:

Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

OBLIK DAVANJA LIJEKA OSIGURAN PROTIV ZLOUPORABE

HR P20070456 T3

**OPIS IZUMA**

Ovaj se izum odnosi na oblik davanja lijeka osiguran protiv zlouporabe, termički oblikovan ekstruzijom bez promjene boje, koji uz jednu ili više djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe (A) kao i po potrebi uz fiziološki podnošljive pomoćne tvari (B) sadrži barem jedan sintetski ili prirodnji polimer (C) i po potrebi barem jedan vosak (D), kod čega komponenta (C), kao i po potrebi prisutna komponenta (D) ima uvijek prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N, a odnosi se i na postupak za proizvodnju oblika davanja lijeka prema izumu.

Veliki broj farmaceutski djelatnih tvari ima pored odlične učinkovitosti u njihovom dotičnom području primjene također potencijal zlouporabe, to znači, da ih može primijeniti zlorabitelj, da prouzrokuje djelovanja, koja ne odgovaraju njihovoj propisanoj svrsi. Tako na primjer, zlorabitelji često primjenjuju opijate za uvođenje stanja poput opijenosti i euforije, koji opijati pokazuju odličnu djelotvornost kod suzbijanja jakih do vrlo jakih bolova.

Radi omogućavanja zlouporabe, zlorabitelj usitni odgovarajuće oblike davanja, kao tablete ili kapsule, npr. stuca ih u mužaru, djelatnu tvar iz tako dobivenog praha ekstrahira pomoću prvenstveno vodene tekućine, te nastalu otopinu, po potrebi nakon filtracije kroz vatu ili staničevinu, primjenjuje parenteralno, osobito intravenozno. Kod ove vrste davanja dolazi za razliku od oralne zlorabeće primjene još dodatno do ubrzanog pritjecanja djelatne tvari s rezultatom koji želi zlorabitelj, naime do užitka. Ovaj se užitak također postiže, kada se oblik davanja pretvoren u prah primjenjuje nazalno, to znači kada se ušmrče. Budući da oralni oblici davanja za produženo djelovanje koji sadrže djelatne tvari s potencijalom zlouporabe, uobičajeno čak kod oralnog uzimanja zlorabećih velikih količina ne dovode do užitka koji želi zlorabitelj, ove tvari zlorabitelj usitni i ekstrahira.

Radi sprečavanja zlouporabe u US-A-4,070,494 je predloženo, da se obliku davanja doda sredstvo za bubreženje. Ovo nabubri dodatkom vode za ekstrakciju djelatne tvari i prouzrokuje da filtrat odijeljen od gela sadrži samo malu količinu djelatne tvari.

Odgovarajući sastav za sprečavanje parenteralne zlouporabe je u osnovi višeslojna tabletta otkrivena u WO 95/20947, koja ima djelatnu tvar s potencijalom zlouporabe i najmanje jedan stvaraoc gela uvijek odijeljene u različitim slojevima.

Daljnji sastav za sprečavanje parenteralne zlouporabe otkriva se u WO 03/015531 A2. Tamo se opisuje oblik davanja koji sadrži analgetski opioid i boju kao averzivno sredstvo. Ova boja koja se oslobađa nedopuštenom manipulacijom oblika davanja, treba zlorabitelja odvratiti od toga da primjeni ovaj manipulativni oblik davanja.

Daljnja poznata mogućnost za otežavanje zlouporabe sastoji se u tome, da se obliku davanja dodaju antagonisti djelatnih tvari, kao npr. nalokson ili naltekson u slučaju opioida, ili spojevi, koji dovode do fizioloških reakcija odbijanja, kao npr. korijen ipecacuanha kao sredstva za izazivanje povraćanja.

Budući da je kao i prije, u većini slučajeva za zlouporabu potrebno pulveriziranje oblika davanja s djelatnom tvari prikladnom za zlouporabu, zadaća ovog izuma bila je, da se pulveriziranje oblika davanja koje prethodi zlouporabi oteža, odnosno spriječi sredstvima koja uobičajeno stoje na raspolaganju potencijalnom zlorabitelju i time stavi na raspolaganje kruti oblik davanja za djelatne tvari s potencijalom zlouporabe, koji kod propisane primjene jamči željeno terapeutsko djelovanje, iz kojeg se oblika međutim djelatne tvari ne mogu jednostavnim pulveriziranjem prevesti u oblik koji je prikidan za zlouporabu.

Ova je zadaća riješena pripremom oblika davanja prema izumu, osiguranog protiv zlouporabe, bez promene boje ekstruzijom termički oblikovanog, koji uz jednu ili više djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe (A) sadrži najmanje jedan sintetski ili prirodnji polimer (C) i po potrebi najmanje jedan vosak (D), kod čega komponenta (C) i po potrebi prisutna komponenta (D) uvijek ima prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N.

Primjenom polimera, navedene najmanje prijelomne čvrstoće (mjerene, kako je navedeno u prijavi), prvenstveno u takvim količinama, da i oblik davanja ima takvu najmanju prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N, uspijeva se spriječiti pulveriziranje oblika davanja uobičajenim sredstvima i na taj način znatno otežati zlouporabu, odnosno onemogućiti je.

Naime, bez dovoljnog usitnjavanja nije moguća parenteralna, osobito intravenozna, bezopasna primjena, ili ekstrakcija djelatne tvari iz toga traje za zlorabitelja predugo, odnosno ne dolazi do užitka zlorabećim, oralnim uzimanjem, budući da se ne događa spontano oslobođanje.

Pod usitnjavanjem se prema izumu podrazumijeva pulveriziranje oblika davanja uobičajenim sredstvima, koja zlorabitelju uobičajeno stoje na raspolaganju, kao npr. mužar i tučak, čekić, batić ili druga uobičajena sredstva za pulveriziranje pod djelovanjem sile.

Oblik davanja prema izumu je stoga prikladan za sprečavanje parenteralne, nazalne i/ili oralne zlouporabe djelatnih tvari, prvenstveno farmaceutskih djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe.

Farmaceutske djelatne tvari s potencijalom zlouporabe su poznate stručnjaku, isto kao i količine koje treba primijeniti i postupci za njihovu pripremu i kao takve mogu biti u obliku svojih tome odgovarajućih derivata, osobito estera ili etera, ili u obliku odgovarajućih fiziološki podnošljivih spojeva, osobito u obliku njihovih odgovarajućih soli ili solvata, kao racemati ili stereoizomeri u obliku davanja lijeka prema izumu. Oblik davanja prema izumu prikladan je također za davanje više farmaceutskih djelatnih tvari u jednom obliku davanja. Oblik davanja prvenstveno sadrži samo jednu određenu djelatnu tvar.

- 10 Oblik davanja prema izumu osobito je prikladan za sprečavanje zlouporabe barem jedne farmaceutske djelatne tvari, koja je izabrana iz skupine koja obuhvaća opioide, trankvilizante, prvenstveno benzodiazepine, barbiturate, stimulanse i druga opojna sredstva.
- 15 Oblik davanja prema izumu je osobito prikladan za sprečavanje zlouporabe opioida, trankvilizanta ili drugog opojnog sredstva, koje je izabранo iz skupine koja obuhvaća N-{1-[2-(4-etyl-5-okso-2-tertrazolin-1-il)etil]-4-metoksimetil-4-piperidil}propionanilid (alfentanil), 5,5-dialilbarbituratnu kiselinu (alobarbital), alilprodin, alfaprodin, 8-klor-1-metil-6-fenil-4H[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (alprazolam), 2-dietilaminopropofenon (amfepramon), ( $\pm$ )-a-metilfenetilamin (amfetamin), 2-(a-metilfenetilamino)-2-fenilacetonitril (amfetaminil), 5-etyl-5-izopentilbarbituratnu kiselinu (amobarbital), anileridin, apokodein, 5,5-dietil-barbituratnu kiselinu (barbital), benzilmorfin, bezitramid, 7-brom-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (bromazepam), 2-brom-4-(2-klorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (brotizolam), 17-ciklopropilmetil-4,5a-epoksi-7a[(S)-1-hidroksi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoksi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfin), 5-butil-5-etylbarbituratnu kiselinu (butobarbital), butorfanol, (7-klor-1,3-dihidro-1-metil-2-okso-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)-dimetil-karbamat (kamazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (katin/D-norpseudoefedrin), 7-klor-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilamin-4-oksid (klordiazepoksid), 7-klor-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (klobazam), 5-(2-klorfenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (klonazepam), klonitazen, 7-klor-2,3-dihidro-2-okso-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-ugličnu kiselinu (klorazepat), 5-(2-klorfenil)-7-etyl-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (klotiazepam), 10-klor-11b-(2-klorfenil)-2,3,7,11b-tetrahidroksazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (kloksazolam), (-)-metil-[3β-benzoiloksi-2β(1aH,5aH)-tropankarboksilat] (kokain), 4,5a-epoksi-3-metoksi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (kodein), 5-(1-cikloheksenil)-5-etylbarbituratnu kiselinu (ciklobarbital), ciklorfan, ciprenorfin, 7-klor-5-(2-klorfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (delorazepam), dezomorfin, dekstromoarmid, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenil-propil)propionat (dekstropropoksifén), dezocin, diampromid, diamorfon, 7-klor-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (diazepam), 4,5a-epoksi-3-metoksi-17-metil-6a-morfinanol (dihidrokodein), 4,5a-epoksi-17-metil-3,6a-morfinandiol (dihidromorfin), dimenoksedol, dimefeptanol, dimetiltiambuten, dioksafetilbutirat, dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a, 7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-1-ol (dronabinol), eptazocin, 8-klor-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (estazolam), etoheptazin, etilmelitiambuten, etil-[7-klor-5-(2-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-okso-1H-1,4-benzodiazepin-3-karboksilat] (etiloflazepat), 4,5a-epoksi-3-etoksi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (etilmorfin), etonitazen, 4,5a-epoksi-7a-(1-hidroksi-1-metilbutil)-6-metoksi-17-metil-6,14-*endo*-etenomorfinan-3-ol (etorfin), N-etyl-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamin (fenkamfamin), 7-[2-(a-metilfenetilamino)etyl]teofilin (fenetilin), 3-(a-metilfenetilamino)propionitril (fenproporeks), N-(1-fenetyl-4-piperidil)propionanilid (fentanil), 7-klor-5-(2-fluorfenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (fludiazepam), 5-(2-fluorfenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (flunitrazepam), 7-klor-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (flurazepam), 7-klor-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,4-benzodiazepin(3H)-on (halazepam), 10-brom-11b-(2-fluorfenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3] oksazolo[3,2-d][1,4-benzodiazepin-6(5H)-on (haloksazolam), heroin, 4,5a-epoksi-3-metoksi-17-metil-6-morfinanon (hidrokodon), 4,5a-epoksi-3-hidroksi-17-metil-6-morfinanon (hidromorfon), hidroksipetidin, izometadon, hidroksimetilmorfinan, 11-klor-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oksazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (ketazolam), 1-[4-(3-hidroksifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanon (ketobemidon), (3S,6S)-6-dimetil-amino-4,4-difenilheptan-3-ilacetat (levacetilmetadol - LAAM), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanon (levometadon), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfan, lofentanil, 6-(2-klorfenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-(4H)-on (loprazolam), 7-klor-5-(2-klorfenil)-3-hidroksi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (lorazepam), 7-klor-5-(2-klorfenil)-3-hidroksi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (lormetazepam), 5-(4-klorfenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]izoindol-5-ol (mazindol), 7-klor-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin (medazepam), N-(3-klorpropil)-a-metilfenetilamin (mefenoreks), meperidin, 2-metil-2-propiltrimetilendikarbamat (meprobamat), meptazinol, metazocin, metilmorfin, N, $\alpha$ -dimetilfenetilamin (metamfetamin), ( $\pm$ )-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanon (metadon), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-kinazolinon (metakvalon), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetat] (metilfenidat), 5-etyl-1-metil-5-fenilbarbituratnu kiselinu (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindion (metilprilon), metopon, 8-klor-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin (midazolam), 2-(benzhidrilsulfonil)acetamid (modafinil), 4,5a-epoksi-17-metil-7-morfinen-3,6a-diol (morphin), mirofin, ( $\pm$ )-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10a-tetrahidro-1-hidroksi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9(6aH)-on (nabilon), nalbufen, nalorfin, narcein, nikomorfin, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-

benzodiazepin-2(3H)-on (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (nitrazepam), 7-klor-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (nordazepam), norleforfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heksanon (normetadon), normorfin, norpanon, sok koji je iscurio iz biljki koje pripadaju vrsti papaver somniferum (opij), 7-klor-3-hidroksi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (oksazepam), (*cis-trans*)-10-klor-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-fenilosazolo[3,2-d][1,4] benzodiazepin-6(5H)-on (oksazolam), 4,5 $\alpha$ -epoksi-14-hidroksi-3-metoksi-17-metil-6-morfinan (oksikodon), oksimorfon, biljke i biljni dijelovi biljaka koji pripadaju vrsti papaver somniferum (uključivo podvrsti setigerum) (papaver somniferum), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oksazolidinon (pemolin), 1,2,3,4,5,6-heksahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butilenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocin), 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbituratnu kiselINU (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidinkarboksilat) (petidin), fenadolson, fenomorfAN, fenazocin, fenoperidin, piminodin, folkodein, 3-metil-2-fenilmorfolin (fenmetrazin), 5-etil-5-fenilbarbituratnu kiselINU (fenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamin (fentermin), 7-klor-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (pinazepam),  $\alpha$ -(2-piperidil)benzhidrilalkohol (piradol), 1'-(3-cijan-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-karboksamid (piritramid), 7-klor-1-(ciklopropilmetyl)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (prazepam), profadol, proheptazin, promedol, properidin, propoksifen, N-(1-metil-2-piperidinoetil-N-(2-piridil)propionamid, metil{3-[4-metoksikarbonil-4-(N-fenilpropanamido) piperidino]propanoat} (remifentanil), 5-sek-butil-5-etylbarbituratnu kiselINU (sekbutabarbital), 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbituratnu kiselINU (sekobarbital), N-{4-metoksimetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil} propionanilid (sufentanil), 7-klor-2-hidroksi-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (temazepam), 7-klor-5-(1-ciklohekseni)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-ciklohekseni-1-karboksilat) (tilidin (*cis* i *trans*)), tramadol, 8-klor-6-(2-klorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (triazolam), 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbituratnu kiselINU (vinilbital), (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metil-propil)-fenol, (1R,2R,4S)-2-[dimetilamino]metil-4-(p-fluorbenziloksi)-1-(m-metoksifenil)-cikloheksanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-cikloheksil)-fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pantan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoksi-fenil)-cikloheksan-1,3-diol, prvenstveno kao racemat, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil-2-(4-izobutil-fenil)-propionat, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil, 2-(6-metoksi-naftalen-2-il)-propionat, 3-(2-dimetilaminometil-cikloheks-1-enil)-fenil, 2-(4-izobutil-fenil)-propionat, 3-(2-dimetilaminometil-cikloheks-1-enil)-fenil 2-(6-metoksi-naftalen-2-il)-propionat, (RR-SS)-2-acetoksi-4-trifluorometil-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-4-trifluorometil-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-4-kloro-2-hidroksi-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-4-metil-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-4-metoksi-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2-hidroksi-5-nitro-benzojeve kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil ester, (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroksi bifenil-4-ugljične kiseline 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroksi-cikloheksil)-fenil-ester kao i odgovarajuće stereoizomerne spojeve, njihove odgovarajuće derivate, osobito amide, estere ili etere, i njihove fiziološki podnošljive spojeve, osobito njihove soli i solvate, a naročito pogodno hidrokloride.

Oblik davanja prema izumu naročito je prikidan za sprečavanje zloupotabe opioidne djelatne tvari izabrane iz skupine koja obuhvaća oksikodon, hidromorfon, morfin, tramadol i njihove fiziološki podnošljive derivate ili spojeve, prvenstveno njihove soli i solvate, a prvenstveno njihove hidrokloride.

Oblik davanja prema izumu je nadalje prikidan osobito za sprečavanje zloupotabe opioidne djelatne tvari izabrane iz skupine koja obuhvaća (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoksi-fenil)-2-metil-pantan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoksi-fenil)-cikloheksan-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminoetil-cikloheksil)-fenol, njihove fiziološki podnošljive soli, prvenstveno hidrokloride, fiziološki podnošljive enantiomere, stereoizomere, diastereomere i racemate i njihove fiziološki podnošljive derivate, prvenstveno etere, estere ili amide.

Ovi spojevi, odnosno postupci njihove priprave su opisani u EP-A-693475, odnosno EP-A-780369.

Za postizanje potrebne prijelomne čvrstoće oblika davanja prema izumu primjenjuju se najmanje jedan sintetski ili prirodnji polimer (C) s prijelomnom čvrstoćom od najmanje 500 N, mjereno metodom otkrivenom u predmetnoj prijavi. Za to se preferira izabratи najmanje jedan polimer izabrani iz skupine koja obuhvaća polialkilenokside, prvenstveno polimetilenoksid, polietilenoksid, polipropilenoksid; polietilen, polipropilen, polivinilklorid, polikarbonat, polistiren, poliakrilat, njihove kopolimerizate i smjese od najmanje dva od navedenih polimera. Preferira se visokomolekularne, termoplastične polialkilenokside. Osobito se preferira visokomolekularne polietilenokside s molekularnom težinom od najmanje 0,5 milijuna, prvenstveno najmanje 1 milijun do 15 milijuna, određeno reološkim mjeranjima. Ovi polimeri imaju viskozitet kod 25°C od 4500 do 17600 cP, mjereno na 5 tež.% vodenoj otopini pomoću Brookfield viskozimetra, model RVF (vreteno br. 2 / brzina rotacije 2 o/min), od 400 do 4000 cP, mjereno na 2 tež.% vodenoj otopini pomoću navedenog viskozimetra (vreteno br. 1, odnosno 3/ brzina rotacije 10 o/min), odnosno od 1650 do 10000 cP, mjereno na 1 tež.% vodenoj otopini pomoću navedenog viskozimetra (vreteno br. 2 / brzina rotacije 2 o/min).

Polimeri se pogodno primjenjuju kao prah. Oni mogu biti topivi u vodi.

Nadalje se za postizanje potrebne prijelomne čvrstoće oblika davanja prema izumu mogu dodatno primijeniti najmanje jedan prirodni ili sintetski vosak (D) s prijelomnom čvrstoćom od najmanje 500 N, mjereno prema metodi otkrivenoj u ovoj prijavi. Preferiraju se voskovi s točkom omekšavanja od najmanje 60°C. Osobito su pogodni carnauba vosak i pčelinji vosak. Naročito je pogodan carnauba vosak. Carnauba vosak je prirodni vosak, koji se dobiva iz listova carnauba palme i ima točku omekšavanja od najmanje = 80°C. Kod dodatne primjene komponente voska, ova se primjenjuje zajedno s barem jednim polimerom (C) u takvim količinama, da oblik davanja ima prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N.

Komponenta (C) se prvenstveno primjenjuje u količini od 20 do 99,9 tež.%, osobito pogodno od najmanje 30 tež.%, a naročito pogodno od najmanje 40 tež.%, u odnosu na ukupnu težinu oblika davanja.

Kao pomoćne tvari (B) mogu se primijeniti uobičajene pomoćne tvari, koje su poznate za formuliranje krutih oblika davanja. Ovo su prvenstveno plastifikatori, kao polietilenglikol, pomoćne tvari, koje utječu na oslobođanje djelatne tvari, prvenstveno hidrofobni ili hidrofilni, prije svega hidrofilni polimeri, naročito se preferira hidroksipropilmetylceluloza ili hidroksipropilceluloza, i/ili antioksidansi. Kao antioksidansi prikladni su askorbinska kiselina, butilhidroksianisol, butilhidroksitoluen, soli askorbinske kiseline, monotioiglicerin, fosforasta kiselina, vitamin C, vitamin E i njegovi derivati, natrijev bisulfit, osobito pogodno butilhidroksitoluen (BHT) ili butilhidroksianisol (BHA) i α-tokoferol.

Antioksidans se prvenstveno primjenjuje u količinama od 0,01 do 10 tež.%, prvenstveno 0,03 do 5 tež.%, u odnosu na ukupnu težinu oblika davanja.

Oblici davanja prema izumu odlikuju se time, da radi njihove tvrdoće nisu za pulveriziranje pomoću uobičajenih sredstava za usitnjavanje, kao mužar i tučak, a koja zlorabitelju stoje na raspolaganju. Time je praktički isključena oralna, parenteralna, osobito intravenozna ili nazalna zlouporaba. Da bi se međutim predusrelo svaku moguću zlouporabu oblika davanja prema izumu, oblici davanja prema izumu u pogodnom izvedbenom obliku mogu kao pomoćne tvari (B) sadržavati daljnja sredstva koja otežavaju, odnosno sprečavaju zlouporabu.

Tako oblik davanja prema izumu, osiguran protiv zlouporabe, može uz jednu ili više djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe, uz najmanje jedan polimer (C) za otvrđivanje i uz po potrebi najmanje jedan vosak (D), imati još barem jednu od sljedećih komponenti (a)-(e) kao pomoćne tvari (B):

- (a) barem jednu tvar koja nadražuje nosnu šupljinu i/ili šupljinu ždrijela,
- (b) barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta, koje tvori gel u ekstraktu dobivenom iz oblika davanja pomoću potrebne najmanje količine vodene tekućine, koji gel prvenstveno kod unošenja u daljnju količinu vodene tekućine ostaje takvim da ga se može vizualno razlikovati,
- (c) barem jedan antagonist za svaku od djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe,
- (d) barem jedan emetik,
- (e) barem jednu boju kao averzivno sredstvo,
- (f) barem jednu gorku tvar.

Komponente (a) do (f) su uvijek same za sebe dodatno prikladne za osiguranje oblika davanja prema izumu protiv zlouporabe. Tako je komponenta (a) pogodno prikladna za osiguranje protiv nazalne, oralne i/ili parenteralne, prvenstveno intravenozne zlouporabe, komponenta (b) je pogodna protiv parenteralne, a osobito je pogodna protiv intravenozne i/ili nazalne zlouporabe, komponenta (c) je pogodna protiv nazalne i/ili parenteralne, a osobito je pogodna protiv intravenozne zlouporabe, komponenta (d) je pogodna prvenstveno protiv parenteralne, a osobito pogodna protiv intravenozne i/ili oralne i/ili nazalne zlouporabe, komponenta (e) kao sredstvo vizualnog zastrašivanja je pogodna protiv oralne ili parenteralne zlouporabe, a komponenta (f) protiv oralne ili nazalne zlouporabe. Primjenom prema izumu najmanje jedne od prethodno navedenih komponenata, uspijeva se kod oblika davanja prema izumu još učinkovitije otežati zlouporabu.

U jednom izvedbenom obliku, oblik davanja prema izumu može imati također dvije ili više od komponenata (a) - (f) u kombinaciji, prvenstveno (a), (b) i po potrebi (c) i/ili (f) i/ili (e), odnosno (a), (b) i po potrebi (d) i/ili (f) i/ili (e).

U dalnjem izvedbenom obliku, oblik davanja prema izumu može imati sve komponente (a) - (f).

Ukoliko oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (a) protiv zlouporabe, kao tvari koje nadražuju šupljinu nosa i/ili ždrijela, prema izumu u obzir dolaze sve tvari, koje kod odgovarajuće primjene preko šupljine nosa i/ili ždrijela izazivaju reakciju tijela, koja je za zlorabitelja ili tako neugodna, da on neće ili ne može dalje nastaviti primjenu, na pr. peckanje ili na psihološki način djeluju protiv uzimanja odgovarajuće djelatne tvari, npr. povećanim stvaranjem nazalnog sekreta ili kihanjem. Ove tvari koje uobičajeno nadražuju šupljinu nosa i/ili ždrijela mogu i kod parenteralne, osobito intravenozne primjene prouzročiti vrlo neugodan osjećaj do nepodnošljivih bolova, tako da zlorabitelj neće ili ne može dulje nastaviti uzimanje.

Osobito prikladne tvari koje nadražuju nosnu šupljinu i/ili šupljinu ždrijela su takve tvari, koje prouzrokuju peckanje, svrbež, podražaj na kihanje, povećano stvaranje sekreta ili kombinaciju od najmanje dva ova podražaja. Stručnjaku su u suštini poznate odgovarajuće tvari i njihove uobičajene količine koje treba primijeniti ili se mogu ustanoviti jednostavnim prethodnim pokusima.

5

Tvar komponente (a) koja nadražuje nosnu šupljinu ili šupljinu ždrijela zasniva se prvenstveno na jednom ili više sastojaka ili na jednom ili više biljnih dijelova barem jedne nadražujuće droge.

10

Odgovarajuće nadražujuće droge su u suštini poznate stručnjaku i opisuju se primjerice u "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" od prof. dr. Hildebert Wagner, 2. preradeno izdanje, naklada Gustav Fischer, Stuttgart-New York, 1982, stranice 82 i daljnje.

15

Pod jedinicom davanja podrazumijeva se zasebna jedinica doziranja, odnosno jedinica doziranja koja se može odijeliti, kao npr. tableta ili kapsula.

20

Obliku davanja prema izumu prvenstveno se može kao komponenta (a) dodati jedan ili više sastojaka barem jedne nadražujuće droge, izabrane iz skupine koja se sastoji iz Allii sativi bulbus, Asari rhizoma c. herba, Calami rhizoma, Capsici fructus (paprika), Capsici fructus acer (Cayenne papar), Curcumae longae rhizoma, Curcumae xanthorrhizae rhizoma, Galangae rhizoma, Myristicae sjeme, Piperis nigri fructus (papar), Sinapis albae (erucae) sjeme, Sinapis nigri sjeme, Zedoariae rhizoma i Zingiberis rhizoma, osobito pogodno iz skupine koja se sastoji iz Capsici fructus (paprika), Capsici fructus acer (Cayenne papar) i Piperis nigri fructus (papar).

25

Kod sastojaka nadražujućih droga se radi prvenstveno o spojevima o-metoksi(metil)fenola, spojevima kiselinskih amida, uljima gorušice ili sulfidnim spojevima ili o spojevima izvedenim iz njih.

30

Naročito se preferira barem jedan sastojak nadražujućih droga, izabranih iz skupine koja se sastoji iz miristicina, elemicina, izoeugenola,  $\alpha$ -asarona, safrola, gingerolena, ksantorizola, kapsaicinoidena, prvenstveno kapsaicina, kapsaicin-derivata, kao N-vanilil-9E-oktadecenamida, dihidrokapsaicina, nordihidrokapsaicina, homokapsaicina, norkapsaicina, i nomorkapsaicina, piperina, prvenstveno trans-piperina, glukozinolata, prvenstveno na bazi nehlapih ulja gorušice, osobito pogodno na bazi p-hidroksibenzilgorušičinog ulja, metilmerkaptogorušičinog ulja ili metilsulfonilgorušičinog ulja, i spojeva izvedenih iz ovih sastojaka.

35

Oblik davanja prema izumu može sadržavati biljne dijelove odgovarajućih nadražujućih droga prvenstveno u količini od 0,01 do 30 tež.%, osobito pogodno 0,1 do 0,5 tež.%, uvijek u odnosu na ukupnu težinu jedinice davanja. U slučaju primjene jednog ili više sastojaka odgovarajućih nadražujućih droga, njihova količina u jednoj jedinici davanja prema izumu iznosi pogodno 0,001 do 0,005 tež.%, u odnosu na ukupnu težinu jedinice davanja.

40

Daljnja mogućnost da se kod oblika davanja prema izumu spriječi zlouporaba se sastoji u tome, da se obliku davanja doda barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta kao daljnja komponenta (b) koja sprečava zlouporabu, koje sredstvo pomoći potrebne najmanje količine vodene tekućine, prvenstveno kao vodenog ekstrakta dobivenog iz oblika davanja, stvara gel, koji se teško može bezopasno aplicirati, a prvenstveno se kod unošenja u daljnju količinu vodene tekućine može vizualno razlikovati.

45

Vizualna mogućnost razlikovanja u smislu predmetnog izuma znači, da gel koji sadrži djelatnu tvar, a koji je nastao pomoći potrebne najmanje količine vodene tekućine, ostaje kod unošenja, prvenstveno pomoći injekcijske igle, u daljnju količinu vodene tekućine kod 37°C u biti netopiv i kohezivan, te se ne može na jednostavan način tako dispergirati, da je moguća parenteralna, osobito intravenozna, bezopasna primjena. Trajanje vizualnog razlikovanja pogodno iznosi barem jednu minutu, prvenstveno najmanje 10 minuta.

50

Povećanje viskoziteta ekstrakta dovodi do toga, da je njegova dostupnost iglom, odnosno mogućnost njegova ubrizgavanja otežana ili čak onemogućena. Ukoliko gel ostaje vizualno različitim, to znači, da se dobiveni gel kod unošenja u daljnju količinu vodene tekućine, na pr. uštrcavanjem u krv, zadrži najprije u obliku vlakna kohezionog u velikoj mjeri, koje se doduše mehaničkim djelovanjem razdijeli u manje fragmente, ali se ne može tako dispergirati ili čak otopiti, da je bez opasnosti moguća parenteralna, osobito intravenozna primjena. U kombinaciji s najmanje jednom od po potrebi prisutnih komponenata (a) do (e) ovo dodatno dovodi do neugodnog peckanja, povraćanja, lošeg okusa i/ili do vizualnog zastrašivanja.

55

Intravenozna primjena odgovarajućeg gela dovela bi s velikom vjerojatnošću do začepljenja krvnih žila, povezanog s teškim zdravstvenim oštećenjima zlorabitelja.

60

Radi provjere, da li je sredstvo koje povećava viskozitet, kao komponenta (b), prikladno za primjenu u obliku davanja prema izumu, djelatna tvar se pomiješa sa sredstvom koje povisuje viskozitet i suspendira u 10 ml vode kod temperature od 25°C. Ako se pritom stvori gel, koji zadovoljava gore navedene uvjete, odgovarajuće sredstvo za povećanje viskoziteta prikladno je za dodatno predusretanje, odnosno sprečavanje zlouporabe kod oblika davanja prema izumu.

5 Ukoliko se obliku davanja prema izumu doda komponenta (b), prvenstveno se primjenjuje jedno ili više sredstava za povećanje viskoziteta, koja su sredstva izabrana iz skupine koja obuhvaća mikrokristaliničnu celulozu s 11 tež.% karboksimetilceluloze-natrija (Avicel® RC 591), karboksimetilcelulozu-natrij (Blanose®, CMC-Na C300 P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poliakrilnu kiselinu (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), brašno od zrna rogača (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pektin, prvenstveno iz plodova agruma ili jabuka (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), kukuruzni voštani škrob (C\* Gel 04201®), natrijev alginat (Frimulsion ALG (E401)®), guar brašno (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carrageen (Frimulsion D021®), karaya guma, gellan guma (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galaktomannan (Meyprogat 150®), brašno tara zrna (Polygum 43/1®), propilenglikolalginat (Protanal-ester SD-LB®), natrijev hijaluronat, tragant, tara guma (Vidogum SP 200®), fermentirani polisaharid-welan guma (K1A96), ksantan-guma (Xantural 180®). Ksantani su osobito preferirani. Oznake navedene u zagradama su trgovачka imena, pod kojima se dotični materijali vode na tržištu. Da bi se ispunili prethodno navedeni uvjeti, općenito je dovoljna količina od 0,1 do 20 tež.%, naročito se preferira 0,1 do 15 tež.% navedenih/navedenog sredstva za povećanje viskoziteta u odnosu na ukupnu težinu oblika davanja.

20 Sredstva za povećanje viskoziteta komponente (b), ukoliko su predviđena, su u pogodnom slučaju prisutna u obliku davanja u količini od  $\geq 5$  mg po jedinici davanja, to znači po jedinici doziranja.

25 U osobito preferiranom izvedbenom obliku predmetnog izuma, kao komponenta (b) primjenjuju se takva sredstva za povećanje viskoziteta, koja kod ekstrakcije iz oblika davanja s potrebnom najmanjom količinom vodene tekućine tvore gel, koji uključuje zračne mjehuriće. Tako dobiveni gelovi odlikuju se mutnim izgledom, koji potencijalnog zlorabitelja dodatno optički upozorava i odvraća od parenteralne primjene gela.

30 Komponenta (C) može također po potrebi služiti kao dodatno sredstvo za povećanje viskoziteta, koje pomoći potrebne najmanje količine vodene tekućine tvori gel.

35 Također je moguće, da se sredstva za povećanje viskoziteta i ostale sastojke u obliku davanja prema izumu formulira prostorno odijeljenim jedan od drugoga.

40 Oblik davanja prema izumu može nadalje, za sprečavanje i osiguranje protiv zlouporabe, imati komponentu (c), naime jedan ili više antagonista za djelatnu tvar, odnosno djelatne tvari s potencijalom zlouporabe, kod čega je količina antagonista prvenstveno prostorno odijeljena od ostalih sastojaka oblika davanja prema izumu i ne razvija djelovanje kod propisane primjene.

45 Prikladni antagonisti za sprečavanje zlouporabe djelatnih tvari su u suštini poznati stručnjaku i kao takvi mogu u obliku davanja prema izumu biti prisutni u obliku odgovarajućih derivata, osobito estera ili etera, ili u obliku odgovarajućih fiziološki podnošljivih spojeva, osobito u obliku njihovih soli ili solvata.

50 Ukoliko je u obliku davanja prisutna djelatna tvar kao jedan opioid, kao antagonist se primjenjuje prvenstveno antagonist izabran iz skupine koja obuhvaća nalokson, naltrekson, nalmefen, nalid, nalmekson, nalorfın ili nalufin, uvijek po potrebi u obliku odgovarajućeg fiziološki podnošljivog spoja, osobito u obliku baze, soli ili solvata. Ako je predviđeno prisustvo komponente (c), odgovarajući antagonist se primjenjuju prvenstveno u količini  $\geq 1$  mg, osobito pogodno u količini od 3 do 100 mg, a naročito pogodno u količini od 5 do 50 mg po obliku davanja, to znači po jedinici doziranja.

55 Ako oblik davanja prema izumu ima neki stimulans kao djelatnu tvar, antagonist je prvenstveno neuroleptik, prvenstveno spoj izabran iz skupine koju čine haloperidol, prometacin, flufenazin, perfenazin, levomepromazin, tioridazin, perazin, klorpromazin, klorprotiksin, cuklopentiksol, flupentiksol, protipendil, zotepin, benperidol, pipamperon, melperon i bromperidol.

60 Oblik davanja prema izumu ima ove antagoniste u uobičajenom terapeutskom doziranju, koje je poznato stručnjaku, a naročito pogodno u dvostrukoj do trostrukoj količini u odnosu na uobičajeno doziranje, po jedinici doziranja.

Ukoliko kombinacija za sprečavanje i osiguranje oblika davanja prema izumu protiv zlouporabe obuhvaća komponentu (d), ona može imati barem jedan emetik, koji bi prvenstveno trebao biti prisutan tako, da je prostorno odijeljen od ostalih komponenata oblika davanja prema izumu i kod propisane primjene ne bi u tijelu trebao razviti bilo kakvo djelovanje.

Prikladni emetici za sprečavanje zlouporabe djelatne tvari su u suštini poznati stručnjaku i kao takvi mogu u obliku davanja prema izumu biti prisutni u obliku odgovarajućih derivata, osobito estera ili etera, ili u obliku odgovarajućih fiziološki podnošljivih spojeva, naročito u obliku njihovih soli ili solvata.

- 5 U obliku davanja prema izumu u obzir može pogodno doći emetik na bazi jednog ili više sastojaka od korijena ipecacuanhae (korijen koji izaziva povraćanje), prvenstveno na bazi sastojka emetina, kako je na pr. opisano od prof. dr. Hildebert Wagner u "Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe", prerađeno izdanje, naklada Gustav Fischer, Stuttgart, New York 1982.
- 10 Oblik davanja prema izumu može kao komponentu (d) imati prvenstveno emetik emetin, pogodno u količini od  $\geq 3$  mg, osobito pogodno  $\geq 10$  mg, a još pogodnije u količini od  $\geq 20$  mg po obliku davanja, to znači po jedinici doziranja.

Isto tako, pogodno može se kao emetik primjeniti apomorfín za osiguranje protiv zlouporabe prema izumu, prvenstveno u količini od prvenstveno  $< 3$  mg, osobito pogodno  $< 5$  mg, a još pogodnije  $< 7$  mg po jedinici doziranja.

- 15 Ukoliko oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (e), kao daljnju pomoćnu tvar za sprečavanje zlouporabe, primjena jedne takve boje, osobito kod pokušaja, da se djelatna tvar ekstrahira za parenteralnu, prvenstveno intravenoznu primjenu, izazvat će intenzivno obojenje odgovarajuće vodene otopine, koje može prestrašiti potencijalnog zlorabitelja. Takoder se oralna zlouporaba, koja se uvodi uobičajeno preko vodene ekstrakcije djelatne supstance, može spriječiti ovom pojmom boje. Prikladna bojila, kao i količine koje su potrebne za zastrašujuće djelovanje treba uzeti iz WO 03/015531, kod čega odgovarajuće otkriće treba vrijediti kao dio predmetnog otkrića i ovim se uvodi kao referenca.
- 20

Ukoliko oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (f), kao dodatnu pomoćnu tvar za sprečavanje zlouporabe, ovim dodatkom od barem jedne gorke tvari i uslijed toga pogoršanjem okusa oblika davanja, dodatno se sprečava oralna i/ili nazalna zlouporaba.

30 Prikladne gorke tvari, kao i količine djelotvorne za primjenu treba uzeti iz US-2003/0064099 A1, čije odgovarajuće otkriće treba vrijediti kao otkriće predmetne prijave i time se uvodi kao referenca. Kao gorke tvari prvenstveno su prikladna miomirisna ulja, prije svega ulje paprene metvice, eukaliptusovo ulje, ulje gorkih badema, mentol, miomirisne tvari voća, prvenstveno miomirisne tvari lubenice, naranči, limuna, grejpfruta ili njihovih smjesa, i/ili denatonijevbenzoat (Bitrex<sup>®</sup>). Osobito pogodan je denatonijev benzoat.

40 Kruti oblik davanja prema izumu prikladan je za oralno, vaginalno ili rektalno uzimanje, prvenstveno za oralno uzimanje. On prvenstveno nije oblikovan kao film. Oblik davanja prema izumu može biti u multipartikularnom obliku, pogodno u obliku mikrotableta, mikrokapsula, mikropeleta, granulata, sferoida, zrnaca ili peleta, po potrebi napunjeno u kapsulama ili prešan u tablete, prvenstveno za oralno davanje. Multipartikularni oblici imaju prvenstveno veličinu, odnosno raspodjelu veličine u području od 0,1 do 3 mm, osobito pogodno u području od 0,5 do 2 mm. Već prema željenom obliku davanja, takoder se po potrebi za formuliranje oblika davanja primjenjuju uobičajene pomoćne tvari (B).

45 Oblik davanja prema izumu osiguran protiv zlouporabe proizvodi se termičkim oblikovanjem pomoću ekstrudera, a da se pritom ne opaža obojenje ekstrudata.

Da bi se istražilo razmjer obojenja ovim termičkim oblikovanjem, najprije se ustanovi obojenje smjese polaznih komponenata iz kojih se sastoji oblik davanja, bez dodatka komponente koja daje boju, kao npr. pigmenta boje ili same obojene komponente (kao npr.  $\alpha$ -tokoferola). Ovaj se sastav tada termički oblikuje prema izumu, kod čega se svi koraci postupka, uključivo hlađenje ekstrudata provode u atmosferi inertnog plina. U usporedbi s tim se isti sastav proizvede po istom postupku, ali bez atmosfere inertnog plina. Odredi se obojenje oblika davanja prema izumu proizведенog od ishodnog sastava i oblika davanja proizведенog za usporedbu. Određivanje se provodi pomoću "Munsell Book of Colour" od Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, USA, izdanje 1966. Ukoliko obojenje termički oblikovanog oblika davanja prema izumu ima obojenje s identifikacijskim brojem N 9,5/najviše međutim obojenje s identifikacijskim brojem 5Y 9/1, termičko se oblikovanje klasificira kao "bez obojenja". Ukoliko oblik davanja ima obojenje s identifikacijskim brojem 5Y 9/2 ili više, određeno prema Munsell Book of Colour, termičko oblikovanje se klasificira kao "s obojenjem".

55 Kruti oblici davanja osigurani protiv zlouporabe prema izumu iznenađujuće ne pokazuju obojenje koje treba klasificirati prema prethodnoj klasifikaciji, kada se cijelokupni postupak pripreme provodi u atmosferi inertnog plina, prvenstveno u atmosferi dušika pomoću ekstrudera za termičko oblikovanje.

Daljnji predmet predmetnog izuma je stoga postupak za proizvodnju oblika davanja prema izumu osiguranih protiv zlouporabe, koji je naznačen time, da se

- z) miješa komponente (A), (B), (C) i po potrebi prisutnu komponentu (D), kao i primješa po potrebi prisutne komponente a) do f), ili ukoliko je potrebno miješa zasebno uz primjenu komponente (C) i po potrebi (D),
- 5 y) nastala smjesa ili nastale smjese u ekstruderu zagrijavaju barem do točke omekšavanja komponente (C) i pod djelovanjem sile ekstrudiraju kroz izlazni otvor ekstrudera,
- x) još plastični ekstrudat izolira i oblikuje u oblik davanja ili
- w) da se ohlađeni i po potrebi opet zagrijani izolirani ekstrudat oblikuje u oblik davanja,
- 10 kod čega se koraci postupka y) i x) i po potrebi koraci postupka z) i w) provode u atmosferi inertnog plina, prvenstveno atmosferi dušika.

Miješanje komponenata prema koraku postupka z) može se također provesti već u ekstruderu.

15 Miješanje komponenata (A), (B), (C) i po potrebi (D), kao i po potrebi prisutnih dalnjih komponenata (a) - (f) i po potrebi komponente (C) i po potrebi prisutne komponente (D) može se također po potrebi provesti u spravi za miješanje, koja je poznata stručnjaku. Sprava za miješanje može primjerice biti miješalica valjanjem (Wälzmischer), vibrirajuća miješalica (Schüttelmischer), smična miješalica (Schermischer) ili prinudna miješalica (Zwangsmischer).

20 Prema izumu se prije miješanja s dalnjim komponentama, komponenti (C) i po potrebi prisutnoj komponenti (D), prvenstveno doda antioksidans. Ovo se može provesti miješanjem komponente (C) i antioksidansa, prvenstveno tako, da se antioksidans otopi u lako hlapivom otapalu ili suspendira, a ova otopina ili suspenzija homogeno promiješa s komponentom (C) i po potrebi prisutnom komponentom (D), a otapalo se ukloni sušenjem, prvenstveno u atmosferi inertnog plina.

25 Za proizvodnju oblika davanja prema izumu, koji sadrže podjedinice s dalnjim pomoćnim tvarima, koje sprečavaju, odnosno otežavaju zlouporabu, mogu se smjese prema z) koekstrudirati ili zasebno ekstrudirati.

U svakom slučaju se u ekstruderu, do barem točke omekšavanja komponente (C), zagrijana, prvenstveno rastaljena smjesa ili smjese ekstrudiraju iz ekstrudera kroz sapnicu s barem jednom rupom.

30 Prvenstveno se za provedbu postupka prema izumu primjenjuju se uobičajeni ekstruderi, a osobito pogodno ekstruderi s pužnicom, koji su opremljeni jednom ili dvije pužnice.

35 Ekstruder ima prvenstveno barem dvije temperaturne zone, kod čega se u prvoj zoni koja se priključuje na ulaznu i po potrebi zonu miješanja, odvija zagrijavanje smjese do barem točke omekšavanja komponente C). Protok smjese je prvenstveno 2,0 kg do 8,0 kg/sat.

Nakon zagrijavanja do barem točke omekšavanja komponente (C), rastaljena smjesa se transportira pomoću pužnica, 40 dalje homogenizira, komprimira, odnosno kompaktira, tako da neposredno prije izlaska iz sapnice ekstrudera ima najmanje pritisak od 5 bar, prvenstveno najmanje 10 bar, te se kroz sapnicu ekstrudira kao ekstruzijska nit ili kao ekstruzijske niti, već prema tome, koliko rupa sapnica ima. Geometriju sapnica, odnosno geometriju rupa se može slobodno izabrati. Tako npr. sapnica, odnosno rupe mogu imati okrugli, pravokutni ili ovalni poprečni presjek, kod čega okrugli poprečni presjek ima prvenstveno promjer od 0,1 mm do 15 mm, pravokutni poprečni presjek je prvenstveno maksimalne prilagodbe po duljini od 21 mm i poprečne istegnutosti od 10 mm. Sapnica, odnosno rupe imaju prvenstveno okrugli poprečni presjek. Plašt ekstrudera koji se primjenjuje prema izumu može se zagrijavati ili hladiti. 45 Odgovarajuće temperiranje, to znači zagrijavanje ili hlađenje, podešava se po tome, da smjesa koju treba ekstrudirati ima barem prosječnu temperaturu (temperaturu proizvoda) koja odgovara temperaturi omekšavanja komponente (C) i da ne prelazi temperaturu kod koje može doći do oštećenja djelatne tvari s potencijalom zlouporabe koju se obrađuje. Temperatura smjese koju treba ekstrudirati namjesti se prvenstveno ispod 180°C, pogodno ispod 150°C, ali barem na 50 točku omekšavanja komponente (C).

Nakon ekstruzije rastaljene smjese i po potrebi hlađenja ekstrudirane niti, odnosno ekstrudiranih niti, provodi se prvenstveno usitnjavanje ekstrudata. Ovo usitnjavanje može se provesti prvenstveno rezanjem ekstrudata pomoću usporedno putujućih ili rotirajućih noževa, rezača vodenim mlazom, žica, oštrica ili pomoću laserskog rezanja.

55 Za međuskladištenje, odnosno krajnje skladištenje po potrebi izoliranog ekstrudata, odnosno konačnog oblika davanja prema izumu nije potrebna atmosfera inertnog plina.

Izolirani ekstrudat može se uobičajenim metodama peletirati ili sprešati u tablete, da bi se obliku davanja dalo konačni oblik. 60 Također je međutim moguće da se ekstrudat oblikovan u nitima ne izolira i pomoću kalanderskih valjaka koji rotiraju suprotnim smjerom i koji na svom obodnom plaštu imaju udubljenja nasuprotna jedna drugima, oblikuje u konačni oblik, prvenstveno u tabletu, a ovu se pomoću uobičajenih metoda izolira.

U slučaju da se izolirani ekstrudat ne oblikuje odmah u konačni oblik, nego se ohladi za uskladištenje, treba se nakon uskladištenja pobrinuti za atmosferu inertnog plina, prvenstveno za atmosferu dušika, koju se mora zadržavati kod zagrijavanja uskladištenog ekstrudata do plastificiranja i konačnog oblikovanja u oblik za davanje.

5 Djelovanje sile u ekstruderu na plastificiranu smjesu se upravljanjem brzine okretanja uređaja za transportiranje u ekstruderu i njegove geometrije i dimenzioniranjem izlaznog otvora tako podeši, da se u ekstruderu prvenstveno prije neposrednog ekstrudiranja plastificirane smjese razvije za to potreban tlak. Jednostavnim pretpokusima mogu se za dotični sastav ustanoviti potrebni parametri za ekstruziju, koji daju oblik davanja s prijelomnom čvrstoćom od najmanje 500 N.

10 U dalnjem pogodnom izvedbenom obliku, oblik davanja prema izumu je u obliku tablete, kapsule ili u obliku oralnog osmotskog terapeutskog sustava (OROS), prvenstveno kada je prisutna najmanje jedna daljnja komponenta (a) - (f) koja sprečava zloupорabу.

15 Ukoliko su komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) prisutne u obliku davanja prema izumu, treba paziti na to, da su one tako formulirane ili tako malo dozirane, da kod propisane primjene oblika davanja prema izumu ne mogu praktički razviti štetno djelovanje za pacijente ili po učinkovitost djelatne tvari.

20 Ako oblik davanja prema izumu sadrži komponentu (d) i/ili (f), doziranje treba tako izabrati, da se kod propisane oralne primjene ne izazove nikakvo negativno djelovanje. Ako se međutim predviđeno doziranje prekorači kod zloupорабе, izazove se mučnina, odnosno podražaj na povraćanje, odnosno loš okus. Dotičnu količinu komponente (d) i/ili (f) koju pacijent kod propisane oralne primjene još tolerira, stručnjak može ustanoviti jednostavnim prethodnim pokusima.

25 Ukoliko je međutim, neovisno o praktički nemogućoj sposobnosti pulverizacije oblika davanja prema izumu za osiguranje oblika davanja predviđena primjena komponenata (c) i/ili (d) i/ili (f), trebale bi se ove komponente pogodno primijeniti tako velikim doziranjem, da one kod zlorabe će primjene oblika davanja izazivaju negativno djelovanje kod zlorabitelja. Ovo prvenstveno uspijeva prostornim odjeljivanjem barem djelatne tvari, odnosno djelatnih tvari od komponenata (c) i/ili (d) i/ili (f), kod čega su pogodno djelatna tvar, odnosno djelatne tvari prisutne u barem jednoj podjedinici (X), a komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) u barem jednoj podjedinici (Y), a kod čega komponente (c), (d) i (f) kod propisane primjene oblika davanja prilikom uzimanja i/ili u tijelu ne razvijaju svoje djelovanje, a ostale komponente formulacije, osobito komponenta (C) i po potrebi (D) su identične.

30 Ukoliko oblik davanja prema izumu ima barem dvije od komponenata (c) i (d), odnosno (f), mogu se ove nalaziti u istim ili u različitim podjedinicama (Y). Ukoliko su prisutne, sve komponente (c) i (d) i (f) se nalaze prvenstveno u jednoj te istoj podjedinici (Y).

35 Podjedinice u smislu predmetnog izuma su krute formulacije, koje uvijek pored uobičajenih, stručnjaku poznatih pomoćnih tvari, sadrže djelatnu tvar (tvari), najmanje jedan polimer (C) i po potrebi prisutnu komponentu (D) i po potrebi barem jednu od po potrebi prisutnih komponenata (a) i/ili (b) i/ili (e), odnosno uvijek barem jedan polimer (C) i po potrebi (D) i antagonist (antagoniste) i/ili emetik (emetike) i/ili komponentu (e) i/ili komponentu (f) i po potrebi barem jednu od po potrebi prisutnih komponenata (a) i/ili (b). Pritom treba paziti na to, da se svaka od navedenih podjedinica formulira prema prethodno navedenom postupku.

40 Bitna prednost odvojenog formuliranja djelatnih tvari od komponenata (c), odnosno (d), odnosno (f) u podjedinicama (X) i (Y) oblika davanja prema izumu se sastoji u tome, da se kod njihove propisane primjene, komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) kod uzimanja i/ili u tijelu praktički ne oslobođaju ili se oslobođaju samo u tako malim količinama, da ne razvijaju štetno djelovanje za pacijenta ili za terapijski uspjeh, ili pri prolazu kroz tijelo pacijenta se otpuštaju samo na takvim mjestima oslobođanja, na kojima za njihovu učinkovitost nema dovoljne resorpcije. Prvenstveno se komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) kod propisane primjene oblika davanja u tijelu pacijenta praktički ne oslobođaju ili to pacijent ne primjeće.

45 Stručnjak razumije, da ovi prethodno navedeni uvjeti mogu varirati u ovisnosti o primjenjenim komponentama (c), (d) i/ili (f), kao i o formuliranju podjedinica, odnosno oblika davanja. Optimalna formulacija za dotični oblik davanja može se ustanoviti jednostavnim prethodnim pokusima. Odlučujuće je, da dotične podjedinice sadrže polimer (C) i po potrebi komponentu (D) i da su formulirane na prethodno navedeni način.

50 Ukoliko bi zlorabitelju protiv očekivanja uspjelo usitniti takav oblik davanja prema izumu, koji komponente (c) i/ili (e) i/ili (f) ima u podjedinicama (Y), i dobiti prah radi zloupорабе uzimanja djelatne tvari, koji se prah ekstrahira prikladnim ekstrakcijskim sredstvom, uz djelatnu tvar će se dobiti i dotična komponenta (c) i/ili (e) i/ili (f) i/ili (d) u obliku u kojem se ne može na jednostavan način odijeliti od djelatne tvari, tako da ona kod primjene manipuliranog oblika davanja, osobito kod oralnog i/ili parenteralnog davanja razvija svoje djelovanje kod uzimanja i/ili u tijelu, a dodatno jedna od komponenata (c) i/ili (d) i/ili (f) izaziva odgovarajuće negativno djelovanje kod zlorabitelja, ili kod pokušaja ekstrakcije djelatne tvari dolazi do pojave boje koja prestraši zlorabitelja i tako se spriječi zloupораба oblika davanja.

Formuliranje oblika davanja prema izumu, u kojem je provedeno prostorno odjeljivanje djelatne tvari, odnosno djelatnih tvari od komponenata (c), (d) i/ili (e), prvenstveno formuliranjem u različitim podjedinicama, može se provesti na mnogo načina, kod čega odgovarajuće podjedinice u obliku davanja prema izumu mogu jedna prema drugoj biti u proizvoljnom prostornom razmještaju, ukoliko su ispunjeni prethodno navedeni uvjeti za oslobađanje komponenata (c) i/ili (d).

Stručnjak razumije, da u obliku davanja prema izumu, po potrebi također prisutna komponenta (prisutne komponente) (a) i/ili (b) mogu biti formulirane i u dotičnim podjedinicama (X) i (Y) i u obliku neovisnih podjedinica odgovarajućih podjedinicama (X) i (Y) tako dugo, dok vrstom formuliranja ne bude okrnjeno osiguranje oblika davanja protiv zlouporabe kao i oslobađanje djelatne tvari kod propisane primjene i da se tu također formulira polimer (C) i po potrebi (D), a da se formuliranje provede prema prethodno navedenom postupku za postizanje potrebne čvrstoće.

U pogodnom obliku izvedbe oblika davanja prema izumu su podjedinice (X) i (Y) u multipartikularnom obliku, kod čega se preferira mikrotablete, mikrokapsule, mikropelete, granulate, sferoidne, zrnca ili pelete, a i za podjedinicu (X) i za (Y) se izabere isti oblik, to znači oblikovanje, da nije moguće odjeljivanje podjedinica (X) od (Y), na pr. mehaničkom selekcijom. Multipartikularni oblici imaju pogodno veličinu u području od 0,1 do 3 mm, prvenstveno od 0,5 do 2 mm.

Pojedinice (X) i (Y) u multipartikularnom obliku pogodno mogu biti napunjene u kapsulu ili sprešane u tabletu, kod čega su dotične krajnje formulacije tako oblikovane, da podjedinice (X) i (Y) ostaju sačuvane i u nastalom obliku davanja.

Dotične multipartikularne podjedinice (X), odnosno (Y) s identičnim oblikovanjem također se ne bi trebale vizualno razlikovati jedna od druge, da ih zlorabitelj ne bi mogao jednostavnim sortiranjem odijeliti jednu od druge. Ovo se npr. može zajamčiti nanošenjem identičnih prevlaka, koje pored ove funkcije izjednačavanja, mogu preuzeti i daljnje funkcije, kao npr. produženo oslobađanje jedne ili više djelatnih tvari ili pripremanje dotičnih podjedinica otpornim na želučani sok.

Multipartikularne podjedinice mogu biti formulirane i kao mulj ili kao suspenzija u farmaceutski nedvojbenim suspensijskim medijima, kao oralni oblik davanja.

U dalnjem pogodnom obliku izvedbe predmetnog izuma, podjedinice (X) i (Y) su uvijek oblikovane u slojevima, smještenim jedan prema drugom.

Za ovo su slojevito oblikovane podjedinice (X) i (Y) u obliku davanja prema izumu pogodno smještene vertikalno ili horizontalno jedna prema drugoj, kod čega u obliku davanja mogu biti prisutne također jedna ili više slojevito oblikovanih podjedinica (X) i jedna ili više slojevito oblikovanih podjedinica (Y), tako da uz pogodne slijedove slojeva (X)-(Y), odnosno (X)-(Y)-(X) mogu doći u obzir i drugi sljedovi slojeva po izboru, i po potrebi u kombinaciji sa slojevima koji sadrže komponente (a) i/ili (b).

Isto tako, pogodan je oblik davanja prema izumu, u kojem podjedinica (Y) tvori jezgru koja je potpuno obavijena podjedinicom (X), kod čega između dva sloja može biti prisutan razdjelni sloj (Z). Odgovarajuća struktura je osobito prikladna i za prethodno navedene multipartikularne oblike, kod čega su tada obje podjedinice (X) i (Y), kao i po potrebi prisutan razdjelni sloj (Z), koji mora zadovoljiti zahtjev tvrdoće prema izumu, formulirani u jednom i istom multipartikularnom obliku. U jednom dalnjem pogodnom obliku izvedbe oblika davanja prema izumu, podjedinica (X) tvori jezgru, koju obavlja podjedinica (Y), kod čega ova zadnja ima barem jedan kanal, koji vodi od jezgre na površinu oblika davanja.

Između jednog sloja podjedinice (X) i jednog sloja podjedinice (Y), oblik davanja prema izumu može imati jedan ili više, prvenstveno jedan, po potrebi bubrivi razdjelni sloj (Z) za prostorno odjeljivanje pojedinice (X) od (Y).

Ukoliko oblik davanja prema izumu ima slojevito oblikovane podjedinice (X) i (Y), kao i po potrebi prisutan razdjelni sloj (Z) barem djelomično vertikalno ili horizontalno smještene, on je pogodno u obliku tablete ili laminata.

Pritom u naročito pogodnom obliku izvedbe, slobodna površina podjedinice (Y) može biti potpuno prevučena i po potrebi barem jedan dio slobodne površine podjedinice (podjedinica) (X) i po potrebi barem jedan dio slobodne površine po potrebi prisutnog razdjelnog sloja (slojeva) (Z) može biti prevučen barem jednim slojem barijere (Z'), koji sprečava oslobađanje komponente (c) i/ili (e) i/ili (d) i/ili (f). Sloj barijere (Z') također mora ispuniti prepostavke tvrdoće prema izumu.

Isto tako osobito pogodan je oblik izvedbe oblika davanja prema izumu, koji ima vertikalni ili horizontalni razmještaj slojeva podjedinica (X) i (Y) i barem jedan između smješten push-sloj (p), kao i po potrebi razdjelnici sloj (Z), u kojem su sve slobodne površine slojevite strukture, koja se sastoji iz podjedinica (X) i (Y), push-sloja i po potrebi prisutnog razdjelnog sloja (Z), opremljene polupropusnom prevlakom (E), koja je propusna za medij za oslobađanje, to znači uobičajeno jednu fiziološku tekućinu, a u biti nepropusna za djelatnu tvar i za komponentu (c) i/ili (d) i/ili (f), i kod čega ova prevlaka (E) ima u području podjedinice (X) barem jedan otvor za oslobađanje djelatne tvari.

Stručnjaku je među ostalim iz US 4,612,008, US 4,765,989 i US 4,783,337 poznat odgovarajući oblik davanja primjerice pod oznakom oralni osmotski terapeutski sistem (OROS), isto tako kao i prikladni materijali i postupci njihove proizvodnje.

U dalnjem pogodnom obliku izvedbe podjedinica (X) oblika davanja prema izumu ima oblik tablete, čiji je obod i po potrebi jedna od obje osnovne plohe pokrivena slojem barijere (Z'), koji sadrži komponentu (c) i/ili (d) i/ili (f).

Stručnjak razumije, da pomoćne tvari podjedinice (podjedinica) (X), odnosno (Y), kao i po potrebi prisutnog razdjelnog sloja (slojeva) (Z) i/ili sloja barijere (slojeva) (Z') koje se primjenjuju kod formuliranja oblika davanja prema izumu, variraju u ovisnosti o njihovom razmještaju u obliku davanja prema izumu, vrsti primjene, kao i u ovisnosti o dotičnoj djelatnoj tvari po potrebi prisutnih komponenata (a) i/ili (b) i/ili (e) i komponente (c) i/ili (d) i/ili (f). Raspoloživi materijali koji imaju potrebna svojstva, su u suštini poznati stručnjaku.

Ukoliko se oslobađanje komponente (c) i/ili (d) i/ili (f) iz podjedinice (Y) oblika davanja prema izumu sprečava pomoću ovojnica, prvenstveno sloja barijere, može se podjedinica sastojati iz uobičajenih materijala, poznatih stručnjaku, ukoliko ona sadrži barem jedan polimer (C) i po potrebi (D) za ispunjavanje uvjeta tvrdoće oblika davanja prema izumu.

Ako odgovarajući sloj barijere (Z') nije predviđen za sprečavanje oslobađanja komponente (c) i/ili (d) i/ili (f), materijale podjedinica treba tako izabrati, da je praktički isključeno oslobađanje dotične komponente (c) i/ili (d) iz podjedinice (Y). Pogodno se za ovo mogu primijeniti dolje navedeni materijali, koji su prikladni i za strukturu sloja barijere.

Pogodni materijali su takvi, koji su izabrani iz skupine koja obuhvaća alkilceluloze, hidroksialkilceluloze, glukane, skleroglukane, manane, ksantane, kopolimere iz poli[bis(p-karboksifenoksi)] propana i sebacinske kiseline, prvenstveno u molnom odnosu od 20:80 (koji se na tržištu vodi pod oznakom Polifeprosan 20<sup>®</sup>), karboksimetilceluloze, celulozne etere, celulozne estere, nitroceluloze, polimere na bazi (met)akrilne kiseline, kao i njegove estere, poliamide, polikarbonate, polialkylene, polialkilenglikole, polialkilenokside, polialkilenereftalate, polivinilalkohole, poliviniletere, polivinilesteres, halogenirane polivinile, poliglikolide, polisilosane, kao i poliuretane i kopolimere ovih.

Naročito prikladni materijali mogu biti izabrani iz skupine koja obuhvaća metilcelulozu, etilcelulozu, hidroksipropilcelulozu, hidroksipropilmethylcelulozu, hidroksibutilmetilcelulozu, celulozu acetat, celulozu propionat (niže, srednje ili povećane molekularne težine), celulozu acetat propionat, celulozu acetat butirat, celulozu acetat ftalat, karboksi metil celulozu, celulozu triacetat, natrijevu celulozu sulfat, polimetilmetakrilat, polietilmetakrilat, polibutilmetakrilat, poliizobutilmetakrilat, poliheksilmetakrilat, poliizodecilmetakrilat, polilaurylmetakrilat, polifenilmetakrilat, polimetilakrilat, poliizopropilakrilat, poliizobutilakrilat, polioktadecilakrilat, polietilen, polietilen niže gustoće, polietilen više gustoće, polipropilen, polietilenglikol, polietilenoksidi, polietilentereftalat, polivinilalkohol, polivinilizobutileter, polivinilacetat i polivinilklorid.

Osobito prikladni kopolimeri mogu se izabrati iz skupine koja obuhvaća kopolimere iz butilmetakrilata i izobutilmetakrilata, kopolimere iz metilviniletera i maleinske kiseline s povećanom molekularnom težinom, kopolimere iz metilviniletera i monoetilester maleinske kiseline, kopolimere iz metilviniletera i anhidrida maleinske kiseline, kao i kopolimere iz vinilalkohola i vinilacetata.

Daljnji, osobito prikladni materijali za formuliranje sloja barijere su škrbom napunjeni polikaprolakton (WO98/20073), alifatski poliesteramidi (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), alifatski i aromatski poliesteruretani (DE 19822979), polihidroksialcanoati, osobito polihidroksibutirati, polihidroksivalerijati, kazein (DE 4 309 528), polilaktidi i kopolilaktidi (EP 0 980 894 A1).

Po potrebi se mogu prethodno navedeni materijali pomiješati s dalnjim uobičajenim pomoćnim tvarima poznatim stručnjaku, prvenstveno izabranim iz skupine koja obuhvaća omekšivače, maziva sredstva, antioksidante, kao na pr. glicerinmonostearat, polusintetske derivate triglicerida, polusintetske gliceride, hidrirano ricinusovo ulje, glicerinpalmítostearat, glicerinbehenat, polivinilpirolidon, želatinu, magnezijev stearat, stearinsku kiselinu, natrijev stearat, talk, natrijev benzoat, bornu kiselinsku i koloidni silicijev dioksid, masne kiseline, supstituirane triglyceride, gliceride, polioksialkilenglikole, polialkilenglikole i njihove derivate.

Ukoliko oblik davanja prema izumu ima razdjelnji sloj (Z'), može se ovaj, isto tako kao neobavijena podjedinica (Y) sastojati prvenstveno od materijala opisanih za sloj barijere. Stručnjak razumije, da se također pomoću debljine razdjelnog sloja može upravljati oslobađanjem djelatne tvari, odnosno komponente (c) i/ili (d) iz dotične podjedinice.

- 5 Oblik davanja prema izumu ima kontrolirano oslobađanje djelatne tvari. On je pritom prvenstveno prikladan za davanje pacijentima dva puta dnevno.

Oblik davanja prema izumu može imati jednu ili više djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe, barem djelomično u obliku za produženo oslobađanje djelatne tvari, kod čega se postupnost može postići pomoću uobičajenih materijala i postupaka poznatih stručnjaku, npr. ugradnjom djelatne tvari u matricu za produženo oslobađanje, ili nanošenjem jedne ili više prevlaka za produženo oslobađanje. Otpuštanjem djelatne tvari mora se tako upravljati, da su uvijek ispunjeni prethodno navedeni uvjeti, npr. da se kod propisane primjene oblika davanja djelatna tvar, odnosno djelatne tvari, praktički potpuno oslobode, prije nego po potrebi prisutne komponente (c) i/ili (d) mogu razviti štetno djelovanje. Osim toga, dodatak materijala za produženo oslobađanje ne smije imati loš utjecaj na potrebnu čvrstoću.

10 Kontrolirano oslobađanje iz oblika davanja prema izumu postiže se prvenstveno ugradnjom djelatne tvari u matricu. Pomoćne tvari koje služe kao materijal matrice kontroliraju oslobađanje djelatne tvari. Materijali matrice mogu npr. biti hidrofilni materijali koji tvore gel, iz kojih se oslobađanje djelatne tvari zbiva uglavnom difuzijom ili mogu biti hidrofobni materijali iz kojih se oslobađanje djelatne tvari zbiva uglavnom difuzijom iz pora u matrici.

15 Kao materijali za matricu mogu se primijeniti fiziološki podnošljivi, hidrofilni materijali, koji su poznati stručnjaku. Kao hidrofilni materijali matrice primjenjuju se prvenstveno polimeri, osobito pogodno celulozni eteri, celulozni esteri i/ili akrilne smole. Kao materijali matrice naročito se pogodno primjenjuju etilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksimetilceluloza, poli(met)akrilna kiselina i/ili njezini derivati, kao njezine soli, amidi ili esteri.

20 Isto tako su pogodni materijali za matricu iz hidrofobnih materijala, kao što su hidrofobni polimeri, voskovi, masti, dugolančane masne kiseline, masni alkoholi ili odgovarajući esteri ili eteri ili njihove smjese. Naročito se pogodno kao hidrofobni materijali primjenjuju mono- ili digliceridi od C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>- masnih kiselin i/ili C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>- masnih alkohola i/ili voskova ili njihove smjese.

25 Također je moguće kao materijale za matricu primjeniti smjese prethodno navedenih hidrofilnih i hidrofobnih materijala.

30 Nadalje mogu također komponente (C) i po potrebi prisutna komponenta (D), koje služe za postizanje prijelomne čvrstoće od najmanje 500 N, potrebne prema izumu, služiti već kao dodatni materijali za matricu.

35 Ukoliko je oblik davanja prema izumu predviđen za oralnu primjenu, on može pogodno imati i prevlaku otpornu na želučani sok, koja se otapa u ovisnosti od pH-vrijednosti okoline oslobađanja. Ovom se prevlakom može postići, da oblik davanja prema izumu prolazi kroz želučani trakt neotopljen i tek u crijevnom traktu dolazi do oslobađanja djelatne tvari. Prevlaka otporna na želučani sok se prvenstveno otapa kod pH-vrijednosti između 5 i 7,5.

40 Odgovarajući materijali i postupci za produženo oslobađanje djelatnih tvari, kao i za nanošenje prevlaka otpornih na želučani sok, poznati su stručnjaku primjerice iz "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" od Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. izdanje, 1998, Medpharm Scientific Publishers.

#### **Metoda za određivanje prijelomne čvrstoće**

45 Za provjeru, da li se neki materijal može primjeniti kao komponenta (C) ili (D), materijal se spreša u tabletu promjera od 10 mm i visine od 5 mm silom od 150 N, kod temperature koja odgovara najmanje točki omekšavanja polimera i odredi pomoću DSC-dijagrama materijala. S tako proizvedenim tabletama se odredi prijelomna čvrstoća prema metodi za određivanje prijelomne čvrstoće tableta, objavljenoj u Europskoj farmakopeji 1997., stranica 143, 144, metoda br. 2.9.8. uz primjenu dolje navedene aparature. Kao aparatura za mjerjenje primjenjuje se Zwick stroj za ispitivanje materijala "Zwick Z 2.5", stroj za ispitivanje materijala F max 2,5 kN s hodom grede od maks.1150 mm, kojeg preko konstrukcije treba namjestiti pomoću stupca i vretena, slobodnog radnog prostora prema otraga od 100 mm i brzina ispitivanja je podesiva između 0,1 do 800 mm/min, uz softver: testControl. Za mjerjenje se primjenjuje tlačna štanica s ulošćima koji se mogu navrnuti i cilindrom (promjer 10 mm), mjerač sile, F max. 1 kN, promjer 8 mm, klasa 0,5 od 10 N, klasa 1 od 2 N prema ISO 7500-1, s ispitnim certifikatom M proizvođača prema DIN 55350-18 (Zwick-bruto sile F max. 1,45 kN) (sve su aparature firme Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Njemačka) s brojem narudžbe BTC-FR 2.5 TH. D09 za stroj za ispitivanje, br. narudžbe BTC-LC 0050N. P01 za mjerač sile, br. narudžbe BO 70000 S06 za centrirnu napravu.

Slika 1 prikazuje mjerjenje prijelomne čvrstoće jedne tablete, osobito za to primijenjenu napravu za podešavanje (6) tablete (4) prije i za vrijeme mjerjenja. Za tu svrhu se tableta (4) čvrsto poveže između gornje tlačne ploče (1) i donje tlačne ploče (3) neprikazane naprave za izazivanje sile pomoću dvije dvodjelne naprave za pritezanje, koje uvijek s gornjom, odnosno donjom tlačnom pločom nakon namještanja razmaka (5) potrebnog za prihvaćanje i za centriranje tablete koja se mjeri, budu čvrsto povezane (nije prikazano). Za namještanje razmaka (5) 2-djelne naprave za pritezanje uvijek na tlačnoj ploči, na kojoj su uležištene, mogu biti pokretne horizontalno prema vani ili prema unutra.

Kao otporne na lom kod određenog djelovanja sile klasificiraju se također tablete, kod kojih se ne može ustanoviti lom, ali je u danom slučaju uslijed djelovanja sile došlo do plastične deformacije tablete.

Kod oblika davanja dobivenih prema izumu, prijelomna čvrstoća se određuje prema navedenoj metodi mjerjenja, kod čega se isto tako ispituju oblici davanja koji se razlikuju od tableta.

U nastavku se izum razjašnjava na temelju primjera. Ova razjašnjenja služe samo kao primjer i ne ograničavaju općenitu zamisao izuma.

#### Primjer 1:

Komponente	Po tableti	Ukupna šarža
Tramadolhidroklorid	100,0 mg	1495,0 g
Polietilenoksid, NF, MG 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hodroksipropilmetyl-celuloza 100000 m Pas	33,5 mg	500,8 g
Polietenglikol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butilhidrositoluen (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Ukupna težina	335,0 mg	5008,2 g

Navedena BHT-količina otopljena je u etanolu (96%), tako da se dobila 7,7%-tna (m/m) etanolna otopina. Ova se najprije miješala sa 150 g polietilenoksida u brzoj miješalici tijekom 30 minuta, a tada je k tome dodana preostala količina polietilenoksida i ponovno se miješala 30 minuta. Masa se sušila kod 40°C 12 sati. Dodane su sve dajnje komponente i 15 minuta su se miješale u miješalici sa slobodnim padom. Praškasta smjesa dozirana je u ekstruder.

Za ekstruziju je primijenjen ekstruder s dvostrukim pužnicama firme Leistritz (Nürnberg) tipa Micro 27 GL 40 D, promjer vretena 18 mm. Primijenjene su pužnice s tupim krajevima pužnica, kod čega je unutarnji šesterokut na kraju pužnica bio zatvoren kapom. Kao sapnica je služila okrugla sapnica promjera od 8 mm, koja se mogla zagrijati. Cjelokupni postupak je proveden pod atmosferom N<sub>2</sub>.

Za ekstruziju su izabrani slijedeći parametri:

Broj okretaja pužnica:	100 o/min
Protok:	4 kg/h
Temperatura proizvoda:	125°C
Temperatura plašta:	120°C

Još vrući ekstrudat ohlađen je u struji dušika. Ohlađena nit je izolirana u dvoplošne tablete.

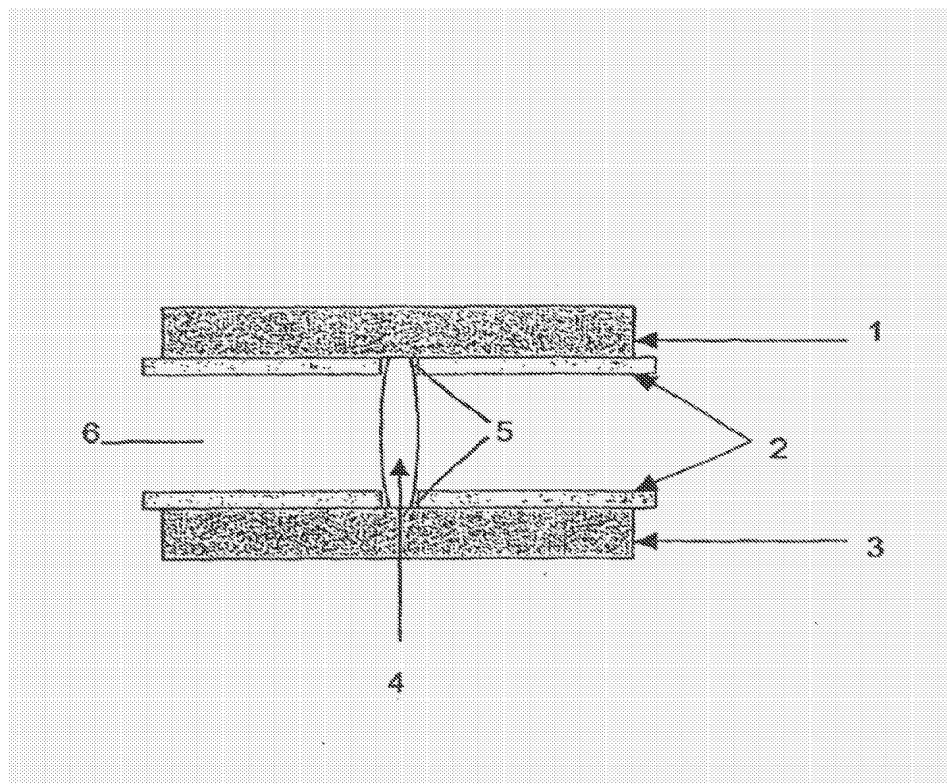
Prijelomna čvrstoća tableta određena je prema navedenom postupku. Kod djelovanja sile od 500 N nije došlo do loma. Tablete se nisu mogle usitniti niti čekićem niti pomoću mužara i tučka.

Obojenje ohlađene niti, odnosno iz toga izoliranih 10 tableta, određeno je pomoću MUNSELL BOOK OF COLOUR s brojem 9,5, tako da oblik davanja, proizveden postupkom prema izumu, nije imao obojenje termičkim oblikovanjem pomoću ekstrudera.

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Oblik davanja lijeka, termički oblikovan ekstruzijom, bez obojenja, koji je osiguran protiv zlouporabe, **naznačen time**, da pored jedne ili više djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe (A), kao i po potrebi fiziološki podnošljivih pomoćnih tvari (B), sadrži najmanje jedan sintetski ili prirodni polimer (C) i po potrebi najmanje jedan vosak (D), kod čega su komponenta (komponente) (C) i po potrebi (D) prisutne u takvim količinama, da oblik davanja ima prijelomnu čvrstoću od najmanje 500 N.
2. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je u obliku tablete.
3. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da kao polimer (C) sadrži barem jedan polimer izabran iz skupine koja obuhvaća polietilenoksid, polimetilenoksid, polipropilenoksid, polietilen, polipropilen, polivinilklorid, polikarbonat, polistiren, poliakrilat, kopolimerizate i njihove smjese, prvenstveno polietilenoksid.
4. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time**, da polietilenoksid (C) ima molekularnu težinu od najmanje 0,5 milijuna.
5. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 4, **naznačen time**, da molekularna težina polietilenoksida (C) iznosi najmanje 1 milijun.
6. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 5, **naznačen time**, da molekularna težina polietilenoksida (C) iznosi 1-15 milijuna.
7. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 6, **naznačen time**, da kao vosak (D) sadrži najmanje jedan prirodni, polusintetski ili sintetski vosak s točkom omekšavanja od najmanje 60°C.
8. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je vosak (D) carnauba vosak ili pčelinji vosak.
9. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time**, da je djelatna tvar (A) barem jedna djelatna tvar izabrana iz skupine koja obuhvaća opioide, trankvilizante, stimulanse, barbiturate i daljnja opojna sredstva.
10. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 9, **naznačen time**, da sadrži još najmanje jednu od sljedećih komponenata (a) - (f):
  - (a) barem jednu tvar koja nadražuje šupljinu nosa i/ili ždrijela,
  - (b) barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta, koje tvori gel u ekstraktu dobivenom iz oblika davanja pomoću potrebne najmanje količine vodene tekućine, koji gel prvenstveno kod unošenja u daljnju količinu vodene tekućine ostaje vizualno različitim,
  - (c) barem jedan antagonist za djelatnu tvar, odnosno djelatne tvari s potencijalom zlouporabe,
  - (d) barem jedan emetik,
  - (e) barem jednu boju kao averzivno sredstvo,
  - (f) barem jednu gorku tvar.
11. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time**, da je komponenta (b) barem jedno sredstvo za povećanje viskoziteta, izabранo iz skupine koja obuhvaća mikrokristaliničnu celulozu s 11 tež.% karboksimetilcelulozu-natrij (Avicel® RC 591), karboksimetilcelulozu-natrij (Blanose®, CMC-Na C300 P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), poliakrilnu kiselinu (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), brašno od zrna rogača (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pektine iz plodova agruma ili jabuka (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), kukuruzni voštani škrob (C\* Gel 04201®), natrijev alginat (Frimulsion ALG (E401)®), guar brašno (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), lota-carrageen (Frimulsion D021®), karaya guma, gellan guma (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galaktomanan (Meyprogal 150®), brašno tara zrna (Polygum 43/1®), propilenglikolalginat (Protanal-ester SD-LB®), jabučni pektin, natrijev hijaluronat, tragant, tara guma (Vidogum SP 200®), fermentirani polisaharid-welan guma (K1A96) i ksantan-guma (Xantural 180®).
12. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 10 ili 11, **naznačen time**, da je komponenta (c) barem jedan opioid-antagonist izabran iz skupine koja obuhvaća nalokson, naltrekson, nalmefen, nalid, nalmekson, nalofin, nalufin i odgovarajući fiziološki podnošljivi spoj, osobito bazu, sol ili solvat.
13. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 12, **naznačen time**, da sadrži barem jednu djelatnu tvar barem djelomično u obliku za produženo oslobadanje.
14. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time**, da je svaka od djelatnih tvari s potencijalom zlouporabe (A) prisutna u matrici za produženo oslobadanje.
15. Oblik davanja lijeka prema patentnom zahtjevu 13, **naznačen time**, da komponenta (C) i/ili po potrebi prisutna komponenta (D) služe također kao materijal matrice za produženo oslobadanje.
16. Postupak za proizvodnju oblika davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time**, da se
  - z) miješa komponente (A), (B), (C) i po potrebi prisutnu komponentu (D), kao i primješa po potrebi prisutne komponente a) do f), ili ukoliko je potrebno miješa zasebno uz dodatak komponente (C) i po potrebi (D),
  - y) nastala smjesa ili nastale smjese u ekstruderu zagrijavaju barem do točke omekšavanja komponente (C) i pod djelovanjem sile ekstrudiraju kroz izlazni otvor ekstrudera,
  - x) još plastični ekstrudat izolira i oblikuje u oblik davanja ili
  - w) da se ohlađeni i po potrebi opet zagrijani izolirani ekstrudat oblikuje u oblik davanja, kod čega se koraci postupka y) i x) i po potrebi koraci postupka z) i w) provode u atmosferi inertnog plina.

17. Postupak prema patentnom zahtjevu 16, **naznačen time**, da se miješanje komponenata prema z) zbiva već u ekstruderu pod atmosferom inertnog plina.
18. Postupak prema patentnom zahtjevu 16 ili 17, **naznačen time**, da se smjese prema z) koekstrudiraju ili zasebno ekstrudiraju.
- 5 19. Postupak prema jednom od patentnih zahtjeva 16 do 18, **naznačen time**, da se smjesa, odnosno smjese prema z) ekstrudiraju kroz sapnicu s najmanje jednom rupom.
20. Postupak prema jednom od patentnih zahtjeva 16 do 19, **naznačen time**, da se za provedbu primjenjuje ekstruder s dvostrukim pužnicama.
21. Postupak prema jednom od patentnih zahtjeva 16 do 20, **naznačen time**, da se ekstrudat izolira odsijecanjem.
- 10 22. Postupak prema jednom od patentnih zahtjeva 16 do 21, **naznačen time**, da je ekstrudat oblikovan u niti i da se oblikuje i izolira pomoću kalanderskih valjaka koji rotiraju u suprotnom smjeru, a koji na svojem obodnom plaštu imaju nasuprotna udubljenja.
23. Postupak prema jednom od patentnih zahtjeva 16 do 21, **naznačen time**, da se izolirani ekstrudat peletira ili spreša u tablete.
- 15 24. Postupak prema jednom od patentnih zahtjeva 16 do 23, **naznačen time**, da se kao atmosfera inertnog plina primjenjuje dušik.
25. Oblik davanja lijeka prema jednom od patentnih zahtjeva 1 do 15, **naznačen time**, da se može dobiti postupkom prema jednom od patentnih zahtjeva 16 do 24.



**SLIKA 1**